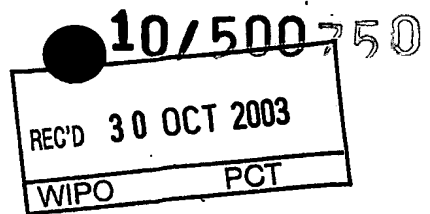


PCT

Rec'd PCT/PTO 06 JUL 2004



(法第12条、法施行規則第56条)  
[PCT36条及びPCT規則70]

出願人又は代理人 の書類記号 03001PCT	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP03/00553	国際出願日 (日.月.年) 22.01.03	優先日 (日.月.年) 22.01.02
国際特許分類(IPC) Int. Cl. A61K31/445, A61P25/00, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/06, 27/06, 43/00, 21/04, C07D211/32		
出願人(氏名又は名称) エーザイ株式会社		

- 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。
- この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で 6 ページからなる。  
☐ この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。  
(PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照)  
この附属書類は、全部で ページである。
- この国際予備審査報告は、次の内容を含む。
  - ☒ 国際予備審査報告の基礎
  - ☐ 優先権
  - ☒ 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成
  - ☒ 発明の単一性の欠如
  - ☒ PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明
  - ☐ ある種の引用文献
  - ☐ 国際出願の不備
  - ☐ 国際出願に対する意見

国際予備審査の請求書を受理した日 09.04.03	国際予備審査報告を作成した日 14.10.03	
名称及びあて先 日本国特許庁(IPEA/JP) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官(権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492	4P 9282

## I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT14条)の規定に基づく命令に  
 応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。  
 PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項、  
 出願時に提出されたもの  
 PCT19条の規定に基づき補正されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 図面 第 \_\_\_\_\_ ページ/図、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 明細書の配列表の部分 第 \_\_\_\_\_ ページ、  
 出願時に提出されたもの  
 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの  
 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である \_\_\_\_\_ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語  
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語  
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表  
☐ この国際出願と共に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表  
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された磁気ディスクによる配列表  
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった  
☐ 書面による配列表に記載した配列と磁気ディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 \_\_\_\_\_ ページ  
☐ 請求の範囲 第 \_\_\_\_\_ 項  
☐ 図面 図面の第 \_\_\_\_\_ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

## Ⅲ. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成

1. 次に関して、当該請求の範囲に記載されている発明の新規性、進歩性又は産業上の利用可能性につき、次の理由により審査しない。

☐ 国際出願全体

☒ 請求の範囲 25, 27

理由：

☒ この国際出願又は請求の範囲 25, 27 は、国際予備審査をすることを要しない次の事項を内容としている（具体的に記載すること）。

請求の範囲 25 及び 27 に記載された発明は、治療による人体の処置方法に関するものである。

☐ 明細書、請求の範囲若しくは図面（次に示す部分）又は請求の範囲の記載が、不明確であるため、見解を示すことができない（具体的に記載すること）。

☐ 全部の請求の範囲又は請求の範囲が、明細書による十分な裏付けを欠くため、見解を示すことができない。

☒ 請求の範囲 25, 27 について、国際調査報告が作成されていない。

2. スクレオチド又はアミノ酸の配列表が実施細則の附属書 C（塩基配列又はアミノ酸配列を含む明細書等の作成のためのガイドライン）に定める基準を満たしていないので、有効な国際予備審査をすることができない。

☐ 書面による配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

☐ 磁気ディスクによる配列表が提出されていない又は所定の基準を満たしていない。

IV. 発明の単一性の欠如

1. 請求の範囲の減縮又は追加手数料の納付の求めに対して、出願人は、

- ☐ 請求の範囲を減縮した。
- ☐ 追加手数料を納付した。
- ☐ 追加手数料の納付と共に異議を申立てた。
- ☐ 請求の範囲の減縮も、追加手数料の納付もしなかった。

2. ☒ 国際予備審査機関は、次の理由により発明の単一性の要件を満たしていないと判断したが、PCT規則68.1の規定に従い、請求の範囲の減縮及び追加手数料の納付を出願人に求めないこととした。

3. 国際予備審査機関は、PCT規則13.1、13.2及び13.3に規定する発明の単一性を次のように判断する。

- ☐ 満足する。
- ☒ 以下の理由により満足しない。

請求の範囲1-10及び26に記載された発明の特別な技術的特徴は、式(I)で表されるインダノン誘導体をシグマ受容体結合剤として用いる点にあり、該インダノン誘導体は公知物質を包含している。一方、請求の範囲1-24及び28に記載された発明の特別な技術的特徴は、新規なインダノン誘導体にあると認められる。してみれば、請求の範囲1-10及び26に記載された発明と請求の範囲1-24及び28に記載された発明は一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的な関係にない。

4. したがって、この国際予備審査報告書を作成するに際して、国際出願の次の部分を、国際予備審査の対象にした。

☒ すべての部分

☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ に関する部分

## V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条 (PCT 35条(2)) に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

## 1. 見解

新規性 (N)	請求の範囲	4-6, 11-24, 26, 28	有
	請求の範囲	1-3, 7-10	無
進歩性 (IS)	請求の範囲		有
	請求の範囲	1-24, 26, 28	無
産業上の利用可能性 (IA)	請求の範囲	1-24, 26, 28	有
	請求の範囲		無

## 2. 文献及び説明 (PCT規則70.7)

1. JP 2-169569 A (エーザイ株式会社) 1990.06.29
2. EP 296560 A2 (EISAI CO., LTD.) 1988.12.28
3. US 6277866 B1 (EISAI CO., LTD.) 2001.08.21
4. EP 1157989 A1 (EISAI CO., LTD.) 2001.11.28
5. Neuroscience Letters, 1999, Vol.260, p.5-8

請求の範囲 1-3, 7-10

請求の範囲 1-3, 7-10 に記載された発明は、文献 1-4 から新規性及び進歩性を有しない。

文献 1-4 には、本願の式 (I) で表される化合物を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤が記載されており、該阻害剤は老人性痴呆症、アルツハイマー型老年痴呆症、情緒障害、幻覚、妄想、行動異常、脳血管性痴呆、注意欠陥多動障害等の予防又は治療に適用されるものである。

一方、本願のシグマ受容体結合剤は、精神障害の予防又は治療、及び、知的機能の改善に適用されるものであり、精神障害には脳血管性痴呆又は老人性痴呆に伴う攻撃的行為、精神興奮、徘徊、せん妄、幻覚及び多動が包含されている。

してみれば、本願のシグマ受容体結合剤と文献 1-4 に記載のアセチルコリンエステラーゼ阻害剤は有効成分及び適用疾患が同一であり、両者に差異があるとは認められない。

請求の範囲 1-10

請求の範囲 1-10 に記載された発明は、文献 1-5 により進歩性を有しない。

文献 5 には、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有するドネペジルが  $\sigma$  受容体に対して高い親和性を有することが記載されている。

ここで、文献 1-4 に記載された化合物は、ドネペジルと非常に類似の化学構造を有し、かつ、ドネペジルと同様、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性も有するものであるから、文献 1-4 に記載された化合物について  $\sigma$  受容体結合活性を試験してみることが、当業者が容易に想到し得たことであり、また、文献 1-4 に記載の化合物がドネペジルに比べて格別顕著な効果を奏するとも認められない。

補充欄 (いずれかの欄の大きさが足りない場合に使用すること)

## 第 V 欄の続き

請求の範囲 11, 12, 18-24

請求の範囲 11, 12, 18-24 に記載された発明は、文献 1-4 より進歩性を有しない。

文献 1-4 に記載の実施例に具体的に記載されたインダノン誘導体のアルキル基及びアルキレン基の鎖長やピペリジンの 1 位の置換基を変更し、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤等の医薬に好適又は最適な化合物を得ることは、当業者が容易に成し得たことである。そして、本願の請求の範囲 11 に記載された化合物が、文献 1-4 に具体的に記載された化合物と比較して格別顕著な効果を奏するものとも認められない。

請求の範囲 13-17, 26, 28

請求の範囲 13-17, 26 及び 28 に記載された発明は、文献 1-5 より進歩性を有しない。

文献 5 には、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を有するドネペジルが  $\sigma$  受容体に対して高い親和性を有することが記載されている。

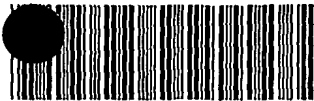
一方、文献 1-4 には、ドネペジルと非常に類似の化学構造を有し、かつ、アセチルコリンエステラーゼ活性を有するインダノン誘導体が記載されている。

そこで、文献 1-4 の記載から種々のインダノン誘導体を製造し、該誘導体について  $\sigma$  受容体に対する結合活性も試験してみることは、文献 5 の記載から当業者が容易に成し得たことであり、また、該誘導体がドネペジルに比較して格別顕著な効果を奏するとも認められない。

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT Application  
PCT/JP2003/000553



Rec'd PCT/PTO 06 JUL 2003  
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT 10/500750

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 03001PCT	<b>FOR FURTHER ACTION</b> See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP03/00553	International filing date (day/month/year) 22 January 2003 (22.01.03)	Priority date (day/month/year) 22 January 2002 (22.01.02)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/445, A61P 25/00, 25/18, 25/22, 25/24, 25/28, 25/06, 27/06, 43/00, 21/04, C07D 211/32		
Applicant EISAI CO., LTD.		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.

2. This REPORT consists of a total of 9 sheets, including this cover sheet.

☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of            sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I ☒ Basis of the report
- II ☐ Priority
- III ☒ Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV ☒ Lack of unity of invention
- V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI ☐ Certain documents cited
- VII ☐ Certain defects in the international application
- VIII ☐ Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 09 April 2003 (09.04.03)	Date of completion of this report 14 October 2003 (14.10.2003)
Name and mailing address of the IPEA/JP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00553

## I. Basis of the report

### 1. With regard to the elements of the international application:\*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the claims:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, as amended (together with any statement under Article 19  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_
- ☐ the sequence listing part of the description:  
 pages \_\_\_\_\_, as originally filed  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the demand  
 pages \_\_\_\_\_, filed with the letter of \_\_\_\_\_

### 2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item. These elements were available or furnished to this Authority in the following language \_\_\_\_\_ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

### 3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

### 4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages \_\_\_\_\_
- ☐ the claims, Nos. \_\_\_\_\_
- ☐ the drawings, sheets/fig \_\_\_\_\_

### 5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).\*\*

\* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

\*\* Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.



# INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00553

## III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of:

☐ the entire international application.

☒ claims Nos. 25, 27

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 25, 27  
relate to the following subject matter which does not require an international preliminary examination (*specify*):

See supplemental sheet

☐ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. \_\_\_\_\_  
are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ the claims, or said claims Nos. \_\_\_\_\_ are so inadequately supported  
by the description that no meaningful opinion could be formed.

☒ no international search report has been established for said claims Nos. 25, 27

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.

☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.  
PCT/JP 01/00553

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: III.1

The inventions set forth in claims 25 and 27 relate to methods for the treatment of the human body by therapy.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP03/00553

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- ☐ restricted the claims.
- ☐ paid additional fees.
- ☐ paid additional fees under protest.
- ☐ neither restricted nor paid additional fees.

2. ☒ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- ☐ complied with.
- ☒ not complied with for the following reasons:

See supplemental sheet

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- ☒ all parts.
- ☐ the parts relating to claims Nos. \_\_\_\_\_

**Supplemental Box**

(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

The special technical feature of the inventions set forth in claims 1-10 and 26 resides in the use of the indanone derivatives represented by formula (I) as sigma receptor binders, and therein, said indanone derivatives include well-known substances. On the other hand, the special technical feature of the inventions set forth in claims 11-24 and 28 is considered to reside in the novel indanone derivatives. Therefore, there is no technical relationship involving one or more of the same or corresponding special technical features among the inventions set forth in claims 1-10 and 26 and the inventions set forth in claims 11-24 and 28.

## INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP 00553

## V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

## 1. Statement

Novelty (N)	Claims	4-6, 11-24, 26, 28	YES
	Claims	1-3, 7-10	NO
Inventive step (IS)	Claims		YES
	Claims	1-24, 26, 28	NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-24, 26, 28	YES
	Claims		NO

## 2. Citations and explanations

Document 1: JP 2-169569 A (Eisai Co., Ltd.), 29 June 1990

Document 2: EP 296560 A2 (Eisai Co., Ltd.), 28 December 1988

Document 3: US 6277866 B1 (Eisai Co., Ltd.), 21 August 2001

Document 4: EP 1157989 A1 (Eisai Co., Ltd.), 28 November 2001

Document 5: Neuroscience Letters, 1999, Vol. 260, pages 5-8

Claims 1-3 and 7-10

The invention set forth in claims 1-3 and 7-10 lacks novelty and does not involve an inventive step in the light of documents 1-4.

Documents 1-4 disclose acetylcholinesterase inhibitors that comprise a compound represented by formula (I) of this application as an active ingredient, and indicates that said inhibitors are applied in the prevention or treatment of senile dementia, Alzheimer's-type senile dementia, emotional disorders, hallucinations, delusions, behavioral anomalies, cerebrovascular dementia, attention deficit hyperactivity disorder and the like.

On the other hand, the sigma receptor binders set

forth in this application are applied in the prevention or treatment of mental disorders and in the improvement of intellectual functions, wherein the mental disorders include the aggressive behavior that accompanies cerebrovascular dementia or senile dementia, mental agitation, fugue, delirium, hallucinations and hyperactivity.

Thus, the sigma receptor binders set forth in this application and the acetylcholinesterase inhibitors disclosed in documents 1-4 have the same active ingredients and are applied to the same diseases; therefore, they cannot be considered to be different.

#### Claims 1-10

The invention set forth in claims 1-10 does not involve an inventive step in the light of documents 1-5.

Document 5 indicates that donepezil, which has an acetylcholinesterase inhibiting activity, has a high affinity for  $\sigma$ -receptors.

The compounds disclosed in documents 1-4 have chemical structures that are extremely similar to that of donepezil, and, like donepezil, have an acetylcholinesterase inhibiting activity; therefore, it would be easy for a person skilled in the art to conceive of testing the  $\sigma$ -receptor binding activity of the compounds disclosed in documents 1-4. In addition, the compounds disclosed in documents 1-4 cannot be considered to exhibit an especially prominent effect in comparison to donepezil.

#### Claims 11, 12 and 18-24

The inventions set forth in claims 11, 12, and 18-24 do not involve an inventive step in the light of documents 1-4.

It would be easy for a person skilled in the art to

modify the alkyl group, the chain length of the alkylene group or the substituent group at the 1-position of the piperidine within the indanone derivatives that are specifically disclosed in the examples of documents 1-4 in order to obtain a compound that is suited or optimal for use as a medicinal drug such as an acetylcholinesterase inhibitor. In addition, the compounds set forth in claim 11 of this application cannot be considered to exhibit an especially prominent effect in comparison to the compounds that are specifically disclosed in documents 1-4.

Claims 13-17, 26 and 28

The inventions set forth in claims 13-17, 26 and 28 do not involve an inventive step in the light of documents 1-5.

Document 5 indicates that donepezil, which has an acetylcholinesterase inhibiting activity, has a high affinity for  $\sigma$ -receptors.

On the other hand, documents 1-4 disclose indanone derivatives that have chemical structures extremely similar to that of donepezil, which also have an acetylcholinesterase inhibiting activity.

It would be easy for a person skilled in the art to produce various indanone derivatives in the light of the disclosures of documents 1-4, and to test the binding activity of said derivatives in relation to  $\sigma$ -receptors in the light of the disclosures of document 5. In addition, said derivatives cannot be considered to exhibit an especially prominent effect in comparison to donepezil.